

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
19 février 2004 (19.02.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/014360 A2

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

A61K 31/216

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002471

(22) Date de dépôt international : 6 août 2003 (06.08.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

02 10058 7 août 2002 (07.08.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : R & D PHARMA [MC/MC]; SAM, 7 Boulevard des Moulins, 98000 MONACO (MC).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ROUGAIGNON, Caroline [MC/MC]; 11 boulevard du Jardin Exotique, 98000 MONACO (MC). LANQUETIN, Michel [FR/FR]; 180 Chemin Soanes, F-06340 LA TRINITE-LAGHET (FR).

(74) Mandataire : BURTIN, Jean-François; GEFIB, 55 rue Aristide Briand, F-92309 CEDEX LEVALLOIS-PERRET (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE

(54) Titre : NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINEES AU TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE URINAIRE

(57) Abstract: The invention relates to the field of therapeutic chemistry and, in particular, the field of pharmaceutical technology. More specifically, the invention relates to novel pharmaceutical compositions for the local treatment of urinary incontinence using a musculotropic and cholinergic substance which may or may not be associated with a poorly-absorbed oestrogen agent. The invention is characterised in that the musculotropic and cholinergic substance is oxybutynin or one of the salts thereof and in that the poorly-absorbed oestrogen agent is selected from estriol, 16-epiestriol or estradiol in free, esterified and/or etherified form. The invention is further characterised in that the composition is administered in one of the suitable forms thereof either vaginally or rectally for women and rectally for men, the form administered to men being devoid of oestrogen. The invention also relates to the vaginal or rectal use of said pharmaceutical compositions.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et en particulier au domaine de la pharmacotechnie. Elle concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'incontinence urinaire par substance cholinergique et musculotrope, associée ou non à un agent estrogène peu résorbé, par voie locale caractérisée en ce que la substance cholinergique et musculotrope est l'oxybutynine, ou un de ses sels, et que l'agent estrogène peu résorbé est choisi parmi l'estriol, le 16-épiestriol ou l'estradiol sous forme libre, estérifiée et/ou étherifiée. L'invention se caractérise, en outre, par le fait que l'administration s'effectue sous une des formes appropriées pour la voie vaginale ou la voie rectale pour la femme et la voie rectale chez l'homme, la forme administrée à l'homme étant dénuée d'estrogène. Utilisation de ces compositions pharmaceutiques par voie vaginale ou par voie rectale.

WO 2004/014360 A2

## **NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINEES AU TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE URINAIRE**

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et en particulier au domaine de la pharmacotechnie.

Elle a plus particulièrement de nouvelles formes galéniques destinées au traitement de l'incontinence urinaire, notamment d'impériosité et d'instabilité chez la femme.

Elle concerne spécifiquement de nouvelles compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'incontinence urinaire renfermant une substance cholinergique et musculotrope, associée ou non à un agent estrogène modéré, peu résorbé par voie locale, caractérisées en ce que la substance cholinergique est l'oxybutynine, que l'agent estrogène peu résorbé est un dérivé estrogénique choisi parmi l'estriol, le 16-épiestriol, l'estradiol et leurs dérivés estérifiés et/ou éthérifiés et en ce que l'administration s'effectue sous une des formes appropriées pour la voie vaginale ou la voie rectale.

Dans une association de deux principes actifs de nature chimique très différente, le problème se pose toujours de pouvoir réaliser une libération des principes actifs qui soit équilibrée, en réduisant la vitesse d'absorption d'un des principes actifs et/ou en adaptant la diffusion du principe actif le plus rapidement diffusible à celle du principe actif moins diffusible.

Cependant, ce principe technique est difficile à mettre en pratique et on constate, surtout par voie générale, que dans un mélange de principes actifs, l'un des principes actifs est résorbé plus rapidement que l'autre ou bien que le principe actif peu résorbé influe défavorablement sur la résorption de l'autre principe actif.

C'est la raison pour laquelle le problème de la résorption simultanée de plusieurs principes actifs est souvent un problème difficile à résoudre.

Le problème du traitement de l'incontinence urinaire par administration d'oxybutynine réside dans le fait que c'est un principe actif très rapidement résorbé par voie digestive, et que son absorption est

irrégulière et demande l'adjonction d'un autre principe actif, notamment un de ceux qui ralentissent la résorption.

On sait que l'incontinence urinaire affecte environ 20 % des adultes, et principalement les femmes, et comporte un impact psychosocial qui n'est pas négligeable, car il s'agit d'une affection qui retentit sur toutes les activités de la vie quotidienne. Elle touche plus particulièrement les femmes.

Il existe deux types d'incontinence urinaire chez la femme :

1. L'incontinence d'effort, caractérisée par des fuites urinaires involontaires, survenant, quel que soit le remplissage vésical, au cours de l'effort, et cessant avec lui. Elle a pour cause un défaut de fonctionnement du sphincter vésical.
2. L'incontinence par impériosité mictionnelle qui se manifeste par des fuites urinaires précédées ou accompagnées de besoins impérieux. Elle est la traduction d'une instabilité du détrusor (muscle lisse de la vessie), qui se contracte de manière anarchique et incontrôlable, au cours de la phase de remplissage de la vessie.

La prévalence de l'incontinence augmente avec l'âge et, après cinquante ans, il est fréquent d'observer des incontinenances mixtes associant les deux types décrits ci-dessus.

Après la ménopause, l'arrêt de la sécrétion d'estrogènes par l'ovaire, qui est responsable à terme de l'atrophie vulvo-vaginale, touche aussi la muqueuse de l'urètre et du trigone vésical, qui sont riches en récepteurs estrogéniques. Il en résulte une diminution de l'épaisseur de la muqueuse et des modifications du chorion qui diminuent la souplesse de l'urètre et aggravent les troubles urinaires.

Le traitement de l'incontinence consiste à administrer un agent relaxant des muscles lisses, tel que l'oxybutynine qui agit directement sur le site en position distale par rapport au récepteur cholinergique. La dose usuelle dans le traitement médicamenteux consiste en des doses répétées d'oxybutynine de deux à quatre fois par jour. Ce type d'administration est difficile à réaliser car l'administration nécessite une mise en conformité avec le schéma thérapeutique et c'est défavorable du point de vue des coûts. De plus, l'oxybutynine est affectée défavorablement par la lumière et a besoin d'une protection vis-à-vis de l'air. Ces propriétés n'aident pas à la formulation d'un médicament sous une forme d'administration grâce à

laquelle on peut administrer l'oxybutynine qui le résorbe à une vitesse contrôlée et connue, par unité de temps, pour produire la thérapie projetée.

Compte tenu de la présentation du problème thérapeutique qui précède, les Scientifiques ont recours aux techniques de distribution médicale et de distribution pharmaceutique auxquelles appartient la présente invention et sont d'accord pour considérer qu'il existe un besoin urgent de disposer d'une forme d'administration qui puisse délivrer le médicament précieux qu'est l'oxybutynine, à une dose à débit contrôlé, aux patients en besoin clinique de traitement de l'incontinence. Il existe également un besoin urgent de disposer d'une forme d'administration originale et de pouvoir disposer des moyens de mise en œuvre d'un mode de traitement thérapeutique permettant la délivrance de l'oxybutynine à une vitesse contrôlée sans que ce médicament ne manifeste d'effets secondaires gênants.

L'oxybutynine est le principe actif de la spécialité DITROPAN®. Il s'agit chimiquement du chlorhydrate de  $\alpha$ -cyclohexyl  $\alpha$ -hydroxyphenyl acétate de 4-(diéthylamino)-2-butynyle.

La molécule comporte un atome de carbone asymétrique. Le composé ainsi que son métabolite déséthylé ont déjà été dédoublés en (R)- et en (S)-oxybutynine ou en (R)- ou (S)-déséthoxybutynine (Sepracor EP914113). La S-oxybutynine a été utilisée également dans le traitement de l'incontinence urinaire.

Il va de soi qu'à défaut de chlorhydrate d'oxybutynine, on peut utiliser avec la même efficacité un autre sel thérapeutiquement acceptable d'oxybutynine, choisi notamment dans le groupe constitué par l'acétate, le bitartrate, le citrate, l'édétate, l'edisylate, l'estolate, l'ésylate, le fumarate, le gluceptate, le gluconate, le glutamate, le bromhydrate, l'iodhydrate, le lactate, le malate, le maléate, le mandélate, le mésylate, le méthylnitrate, le mucate, le napsylate, le nitrate, le pamoate, le pantothénate, le phosphate, le salicylate, le stéarate, le succinate, le tannate et le tartrate. Seuls interviennent dans le choix des facteurs de solubilité ou de vitesse de résorption.

La demande de brevet internationale WO 95/23593 constitue l'art antérieur le plus proche. On propose dans ce document un traitement de l'incontinence urinaire chez la femme, et notamment chez la femme ménopausée, par une association contenant un substrat pour l'oxyde

nitrique - Synthase (NOSS) ou un donneur d'oxyde nitrique (NOD) et un progestatif, un estrogène et ou un agoniste partiel d'estrogène.

Le substrat pour l'oxyde nitrique synthase est l'arginine. Le donneur d'oxyde nitrique est le nitroprussiate de sodium.

Le NOD est administré par voie orale ou par voie transdermique.

L'estrogène utilisé dans cette association est de préférence un ester d'estradiol comme le valérate d'estradiol ou le benzoate d'estradiol, les estrogènes équins conjugués, le 17 $\beta$ -estradiol ou encore l'estrone ou l'estriol..

Egalement le brevet US 6.262.115 (Alza Corp.) décrit une méthode de traitement de l'incontinence qui consiste à administrer par voie orale une dose d'oxybutynine présentée sous une forme à libération prolongée.

En effet, l'oxybutynine, médicament musculotrope largement utilisé pour le traitement de l'incontinence urinaire, comporte des inconvénients qui résident dans le fait qu'il s'agit d'un médicament rapidement métabolisé dans l'organisme en son dérivé déséthylé plus toxique et ayant perdu largement l'activité musculotrope (Hughes, Xenobiotica (1992) 7 859-869). De ce fait, pour maintenir des taux sanguins efficaces pendant une longue période, il est nécessaire de réaliser un système à deux comprimés dont le principe actif est l'oxybutynine, un premier comprimé assure une libération de l'oxybutynine pendant une courte période de temps (par exemple moins de 6 heures) et un second comprimé libère de l'oxybutynine pendant une période prolongée par exemple de 18 à 24 heures (voir brevet US 6.148.359).

Cependant, l'oxybutynine présente des effets secondaires gênants du type cholinergique, tels que sécheresse de la bouche, difficultés d'accommodation, constipation, tachycardie, vertiges, aggravation de troubles psychiatriques (Jonville A.P. et coll. Thérapie 1992, 47 389-392). L'augmentation des doses d'oxybutynine n'est donc pas un problème facile à résoudre.

L'objet de la présente demande de brevet consiste à développer une préparation galénique de longue durée d'action, administrable par voie vaginale ou par voie rectale, d'un principe actif : l'oxybutynine, associé ou non à un dérivé estrogénique comme par exemple l'estriol.

L'administration de l'oxybutynine par voie vaginale ou rectale a deux avantages :

1. Elle permet une résorption du principe actif au voisinage même de l'organe cible, le muscle vésical.
2. Elle évite l'effet de premier passage hépatique, obligatoire après une prise orale, elle diminue par conséquent la quantité de principe actif détruit par le foie et elle réduit, de ce fait, les doses thérapeutiques nécessaires.

L'administration par voies vaginale et rectale permet ainsi d'utiliser des doses moindres en augmentant l'effet local du produit, tout en réduisant ses effets secondaires cholinergiques dus à son action sur les organes autres que la vessie.

L'objectif est également de mettre au point une formulation galénique assurant une libération prolongée la plus régulière possible du principe actif à action systémique au cours du nycthémère, de façon à compenser la demi-vie courte de l'oxybutynine et à éviter la nécessité de prises répétées dans la journée.

L'objet de l'invention est donc de réaliser une forme galénique qui garantisse la libération prolongée de l'oxybutynine ou d'un de ses sels, de manière à assurer une couverture thérapeutique pendant au moins douze heures. C'est l'intérêt de l'administration par voie vaginale ou par voie rectale.

Un autre objet de l'invention réside dans le fait que l'on peut associer à l'oxybutynine ou à un de ses sels un estrogène comme l'estriol dont les effets trophiques s'ajoutent d'une manière synergique à ceux de l'oxybutynine, médiateur direct de la musculature.

Par ailleurs, parmi les dérivés estrogéniques, on utilise de préférence l'estriol car c'est un estrogène modéré, utilisé dans le traitement des troubles locaux de la ménopause, et dont la diffusion générale est peu importante lorsqu'il est administré par voie vaginale.

#### **A - Association de deux principes actifs :**

Le Demandeur a étudié l'oxybutynine actuellement commercialisée et présentée sous forme de comprimés dosés à 5mg avec une posologie journalière chez l'adulte, de 2 à 4 comprimés.

Par voie orale, celle-ci est rapidement absorbée et, aux doses préconisées, la mesure des taux plasmatiques a mis en évidence des

maximums de 8 à 18 ng/ml en un temps max (T' max) compris entre 0,5 et 1,4 heures. L'oxybutynine subit en outre, un important effet de premier passage hépatique et il en résulte une bio-disponibilité systémique voisine de 6 %.

On a constaté d'autre part que l'estriol, estrogène faible, connu pour sa capacité d'améliorer localement la trophicité urétrale et de stimuler les récepteurs alpha-adrénergiques, responsables de la fermeture du col vésical, était susceptible de manifester son action sur l'incontinence urinaire avec une faible diffusion vaginale dans les systèmes circulants.

La solution du problème de la biodisponibilité de l'invention a consisté à faire passer pour la femme, soit par voie vaginale soit par voie rectale, et pour l'homme par voie rectale, l'oxybutynine, ou un de ses sels, pour obtenir une action systémique prolongée, avec des taux circulants pharmacologiquement acceptables, et aussi d'associer, éventuellement, chez la femme, une substance estrogénique qui stimule localement les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques responsables de la fermeture du col vésical, à une substance comme l'oxybutynine active par voie orale, donc d'action systémique ; on associe ainsi à un principe actif connu pour améliorer une trophicité locale et de ce fait on a une action bénéfique sur l'incontinence urinaire.

#### **B - Choix de la voie d'administration :**

En fonction de leur mode d'administration, ainsi que de leur comportement pharmacologique, les principes actifs sont orientés vers la voie vaginale pour la femme. La voie rectale, pour autant qu'elle est destinée à l'homme, ne contient pas d'agent estrogène.

Pour l'oxybutynine on réalise ainsi une diminution de sa métabolisation rapide due au premier passage hépatique et on augmente ainsi sa biodisponibilité en recherchant des taux circulants moins élevés que ceux rencontrés au T' max. Ils sont plus constants dans la durée. Les absorptions vaginale ou rectale constituent des possibilités pour atteindre ces résultats.

Quant aux dérivés estrogéniques, compte tenu de leur faible absorption vaginale et de leur activité pharmacologique essentiellement locale, la voie vaginale est dans ce cas la mieux adaptée.

**C – L'oxybutynine par voie générale :**

Aujourd'hui, l'oxybutynine, utilisée dans le traitement de l'incontinence urinaire, est administrée par voie orale, les produits commercialisés étant des comprimés dosés à 5 mg à libération immédiate.

Ce type de galénique, associé au fait que la molécule d'oxybutynine a une demi-vie d'élimination courte (2 heures), oblige à de multiples prises quotidiennes (jusqu'à 4) pour avoir une action tout au long de la journée (mentions légales DITROPAN®, dictionnaire Vidal 2001).

Il en résulte un inconfort inhérent à l'obligation de ces nombreuses prises quotidiennes, et ces répétitions entraînent à chaque fois un pic plasmatique important du produit (l'oxybutynine subissant une importante dégradation hépatique par effet de premier passage), ceci ayant pour conséquence d'entraîner des effets indésirables bien connus, qui sont très gênants pour les patients (dictionnaire Vidal 2001 DITROPAN®). Les patients, de ce fait, abandonnent souvent le traitement.

Actuellement, aucune forme à libération prolongée n'est disponible auprès du corps médical. Cependant, un certain nombre de ces formes sont à l'étude. Elles seront sans doute prochainement commercialisées.

Il s'agit notamment du DITROPAN® XL qui réduit le nombre d'épisodes incontinents mais qui cependant ne permet pas d'éviter l'apparition d'effets indésirables (Gleason et coll., Urology, 54(3), 420-3, 1999 sept.), ce qui s'explique par le passage systémique du produit équivalent à celui du DITROPAN®.

D'autres voies d'administration sont en cours de développement qui permettront d'avoir une diffusion continue du produit : par exemple la voie transdermique (brevet WO01/80796).

D'après certains auteurs, cette voie permet d'avoir une efficacité comparable à celle de la voie orale, mais ne supprime pas de manière significative les effets indésirables inhérents au passage systémique de l'oxybutynine qui conduisent certains patients à abandonner leur traitement (Ho C., Issues Health. Technol., (24), 1-4, 2001 oct).

**D – L'oxybutynine par voie locale (urogénitale) :**

L'administration vésicale d'oxybutynine par l'intermédiaire d'un cathéter est utilisé chez certains patients.



Cette voie d'administration permet d'obtenir une action locale du produit, directement au niveau du muscle vésical et par conséquent permet de diminuer l'intensité des effets indésirables (Lethoranta K. Scand. J. Urol. Nephrol., 36, 18-24, 2002 / Ferrera P. et coll., B. J. U. Int., 87(7), 674-8, 2001 May / Distasi S.M. et coll., J.Urol., 165(2), 491-8, 2001 Feb.).

L'inconvénient de la voie vésicale réside dans le fait que cette voie d'administration n'est possible qu'en utilisant un cathéter intra urétral, ce qui limite par définition le nombre de patients qui peuvent en bénéficier.

L'administration du produit dans une cavité voisine, le vagin, doit être envisagée. Elle peut se réaliser par différentes formes :

1 – L'anneau vaginal

L'anneau vaginal est un dispositif que l'on implante dans la cavité vaginale de la patiente et qui va libérer l'oxybutynine de manière continue pendant 28 jours (brevet WO 01/70154) (Schroder A. et coll., Urology, 56(6), 1063-7, 2000 Dec.) .

L'inconvénient majeur est la présence permanente de l'anneau et de tout ce que cela implique en matière d'inconfort, d'asepsie ou de réaction locale.

2 – L'ovule vaginal ou rectal

Pour éviter cet inconvénient majeur, le Demandeur a développé un ovule vaginal ou rectal d'oxybutynine, ou d'un de ses sels, associé ou non à un dérivé estrogénique, qui est facilement administrable et qui est bien toléré, aussi bien au niveau local qu'au niveau systémique.

L'intérêt de l'association et de la forme pharmaceutique sont expliqués dans les paragraphes suivants.

La présente invention se rapporte donc à l'administration par voie vaginale ou rectale d'un ovule contenant de l'oxybutynine, associé ou non à un estrogène dérivé de l'estradiol. ou de l'estriol. En effet, pour mettre en accord toutes les hypothèses, le choix d'une formulation à libération prolongée paraît être la mieux adaptée.

Les voies d'administration vaginale ou rectale ont été jusqu'ici peu utilisées pour ce type de médicament. L'expérience a déjà permis de réaliser une forme efficace d'un sel de principe actif. Cette formulation permet, grâce à un temps de contact prolongé avec la muqueuse, d'obtenir un passage d'oxybutynine plus régulier dans les systèmes circulants et une

métabolisation moindre, et, dans le cas de l'estriol, celui-ci est, par ailleurs, directement résorbé sur son site d'action par la voie vaginale.

La formulation selon l'invention, est composée d'une association de glycérides semi-synthétiques de points de fusion adaptés, ayant des caractères lipophiles différents, caractérisés par leur indice d'hydroxyle, sachant que ceux-ci sont connus pour modifier les profils de libération de certains principes actifs. On y ajoute de la silice. La silice est utilisée, à deux fins bien précises :

- a) maintenir homogène la suspension de l'actif insoluble dans les corps gras,
- b) donner à la formulation un caractère bio-adhésif lors de la fusion de la masse grasse dans le vagin ou la cavité rectale, par des liaisons hydrogène entre les protéines du mucus vaginal ou rectal et les groupements acides des acides siliciques.

L'avantage d'une telle formulation réside dans le fait d'avoir, dans le cas d'une association, un principe actif dissous dans la phase grasse (estriol) et un autre maintenu en suspension (chlorhydrate d'oxybutynine).

Par suite de leurs structures chimiques respectives, dans le cas d'une association, on ne prévoit pas de rencontrer d'incompatibilité entre ces deux substances. La vérification a été effectuée au cours d'essais de stabilité de la forme, aux conditions ICH.

#### **Méthodes d'étude et d'évaluation de la formulation :**

Celles-ci sont réalisées "in vitro" par des études comparatives de dissolution (lyodisponibilité).

Les formulations sélectionnées "in vitro" ont été confirmées par des études "in vivo", présentées dans la partie expérimentale.

La recherche des doses définitives a été effectuée une fois les premières cinétiques d'absorption des principes actifs réalisées.

L'objet de l'invention se définit donc par la réalisation d'une forme pharmaceutique permettant l'administration la mieux adaptée à la pathologie d'un malade incontinent, avec des effets secondaires atténués.

Selon un mode d'exécution préféré, les principes actifs sont l'oxybutynine sous forme de base, ou de sel, avec un acide minéral ou organique thérapeutiquement compatible, sous forme racémique ou optiquement active (épimères) et, dans le cas d'une association, un principe actif estrogénique dérivé de l'estradiol ou de l'estriol, dissout dans un

excipient ou un véhicule gras, adapté pour l'administration par voie vaginale et l'autre en suspension (chlorhydrate d'oxybutynine).

Parmi les esters d'estradiol, on pourra citer les acétates, les butyrates, les propionates, les nicotines, les salicylates, les cyclopentyl propionates, les enanthates, l'hémisuccinate et les cyclohexyl acétates. Parmi les éthers d'estradiol, on citera les di-éthers symétriques des deux fonctions alcool ou phénol comme par exemple le 3, 17 - diméthoxy- estradiol ou d'éthers différents comme par exemple le 3-propyloxy 17-méthoxy estradiol ou bien encore des structures mixtes éther/ester comme le 3-acétoxy, 17-méthoxy estratriène ou le 3-propionoyloxy 17-méthoxy estratriène.

Parmi les dérivés de l'estriol, on pourra citer le 3-méthoxy 16,17-dinicotinoxy estratriène ou la 3, 16-diacétoxy estra 1, 3, 5 (10)-triène 17-one.

Les glycérides semi-synthétiques solides sont choisis parmi les Witepsol® WS ou WH19 et le Suppocire® NA 16, NA I 50. Ils sont utilisés comme masses grasses pour la réalisation d'ovules.

Le choix est déterminé par le niveau du point de fusion (en général le plus voisin possible de 37° C), de la nature de la viscosité au voisinage du point de fusion et de leur indice d'hydroxyle.

L'optimisation de la libération entre les matières grasses, en variant les proportions de l'une et de l'autre, a montré que la fraction la plus favorable en terme de libération lente du principe actif était un mélange en proportions sensiblement égales de Witepsol® WH 19 et de Suppocire® NAI 50.

On peut adjoindre aux masses grasses des agents hydrophiles du type PEG 4000 à 6000 pour exercer une influence sur les points de fusion des glycérides semi-synthétiques et pour modifier les profils de libération.

Parmi les agents de suspension incorporés dans la formulation, on relèvera différentes qualités de silice comme par exemple l'AEROSIL® 200, l'AEROSIL® R992, les produits COR84 et 300 de la société Degussa qui se différencient entre eux par le caractère lipophile ou hydrophile de chacun.

Le pourcentage d'agent de suspension pourra être compris entre 0 et 10 % mais de préférence entre 1,5 % et 5 % en fonction du profil de libération recherché.

La formulation selon l'invention contient aussi un ou des agents gélifiants qui améliorent l'adhésion des formes à la paroi vaginale ou rectale.

Les agents gélifiants selon l'invention sont des dérivés de la cellulose et notamment des dérivés alkylés ou hydroxyalkylés de la cellulose. On citera à cet égard les hydroxypropyl celluloses (HPC), les (hydroxypropyl) méthyl celluloses (HPMC), l'hydroxy éthyl méthyl cellulose. Elles sont présente en des quantités allant de 5 à 20 % de la formulation. On utilise de préférence des HPMC comme celles du type SM4000 ou 6J-60-90 SM4000, ainsi que celles dénommées 90 SH 100 000.

Les hydrogels formés à partir de ces agents gélifiants sont assez sensibles au cisaillement et nécessitent une application industrielle très compliquée. Les produits préférés sont ceux commercialisés sous la marque Métolose (Shin Etsu). On peut utiliser également comme agent gélifiant des carbomères et plus particulièrement le Polycarbophil qui forme un gel "in situ" avec les liquides aqueux du milieu vaginal ou anal.

La dose d'oxybutynine, ou d'un de ses sels, contenue dans les ovules est comprise entre 1 et 25 mg et plus particulièrement entre 5 et 15 mg de chlorhydrate d'Oxybutynine. En association, la dose d'estrogène modéré, peu résorbé est comprise entre 0,01 et 5 mg. La dose d'estriol ou de ses esters ou éthers est comprise entre 0,1 mg et 2 mg. Elle est de préférence comprise entre 0,2 mg et 1 mg par prise unitaire.

Un autre objet de l'invention est de réaliser une formulation dont l'administration par voie rectale ou vaginale au patient soit facile.

Un autre objet de l'invention réside dans le fait qu'il soit possible ainsi de diminuer les doses administrables d'oxybutynine pendant un nycthémère.

Un autre objet de l'invention réside dans le fait de mettre au point une forme d'administration d'une durée d'action prolongée, dont les effets secondaires liés à la présence d'oxybutynine soient sensiblement diminués et même supprimés.

#### **Résultats de la pharmacocinétique :**

Etude de phamacocinétique avec les compositions selon l'invention en comparaison avec une forme spécialisée de chlorhydrate d'oxybutynine.

L'étude clinique a été effectuée en comparaison entre l'administration par voie vaginale et l'administration par voie orale. Elle a été conduite en cross-over sur six patients randomisés, avec une période de

wash-out de sept jours entre les deux périodes de traitement. Chaque patient reçoit les deux formes médicamenteuses, dosées à 5 mg.

### **Résultats.**

Les tableaux I et II annexés rassemblent les résultats des taux sanguins de métabolite d'oxybutynine en fonction du temps.

Les sujets référencés 2A, 3A et 6A sont ceux qui ont commencé par la période 2.

Les taux sanguins en déséthoxybutynine sont mesurés sur une période de trente-six heures. Pendant les dix-huit premières heures, les taux sanguins de déséthoxybutynine sont perceptibles après administration de la forme commerciale d'oxybutynine.

Par contre, par administration d'ovules selon l'invention, les taux sanguins de déséthoxybutynine sont très faibles et ce sont les taux sanguins d'oxybutynine qui sont véritablement significatifs, ainsi qu'on peut le constater aux figures 1 et 2. Ils montrent la rapidité d'absorption et de métabolisation du produit commercial alors que l'absorption avec les ovules selon l'invention montrent un pic maximum en oxybutynine beaucoup plus aplati et sensiblement retardé, avec une résorption encore perceptible au bout de trente-six heures, le maximum d'absorption se situant entre six et huit heures, tel qu'on peut le constater aux figures 3 et 4 illustrant ces résultats.

On peut donc constater qu'au contraire de l'administration par voie orale de l'oxybutynine, qui donne naissance au métabolite N-déséthylé, l'administration par voie vaginale ou par voie rectale conduit à des taux sanguins élevés et prolongés en oxybutynine.

### **Exemples :**

Les exemples suivants illustrent l'invention. Ils ne la limitent en aucune façon.

#### **EXEMPLE I**

##### **Capsule gynécologique pour l'administration vaginale**

Formulation unitaire pour une capsule

Chte d'Oxybutynine	5 mg
Estriol	1 mg
Vaseline	0,200 g
Silice colloïdale	0,100 g
Sesquioleate de Sorbitol	0,05 g

Perhydrosqualène qsp.

Enrobage : Gélatine, glycérol, agent conservateurs qsp une capsule d'un poids de 1,85 g

### **EXEMPLE II**

#### **Suppositoire vaginal**

Formulation unitaire pour un suppositoire

Chte d'Oxybutynine	5 mg
Estriol	0,5 mg
Witepsol® H35	1,4 g
Witepsol® H37	1,6 g
qs pour un suppositoire pesant	3,0055 g

### **EXEMPLE III**

#### **Suppositoire vaginal à libération prolongée**

Formulation unitaire

Estradiol	1,0 mg
Chte d'Oxybutynine	7,5 mg
Witepsol® H19	1,5 g
Witepsol® H35	1,2 g
Suppocire® BM	0,3 g
Precirol®	0,3 g

On prépare ainsi des suppositoires vaginaux d'un poids moyen de 3,3085 g.

### **EXEMPLE IV**

#### **Gel bio-adhésif compact pour usage gynécologique**

Chte d'Oxybutynine	5,00 mg
Estriol	1,00 mg
Polyéthylène glycol 4000	1,00 g
Transcutol®	5,00 g
Polymère d'acide polyvinyl carboxylique	1,000 g
Agent conservateur	0,30 mg

Triéthanolamine qs pour pH 6,5

Eau purifiée qsp 100 g

Ce gel est réparti en doses à l'aide d'une pompe

doseuse munie d'une canule 4 g

**EXEMPLE V****Pour un ovule de 2gr (ovule 3)**

Witepsol® H19	0,965 g
Suppocire® NAI 50	0,965 g
Aérosil® 200	0,060 g
Chte d'Oxybutynine	0,010 g
Estriol	1,5 mg
PF de l'ovule	34,9° C
Temps de fusion	23min
PA actif libéré en 6 H	= 30 %

**EXEMPLE VI****Pour un ovule de 2gr (ovule 4)**

Witepsol® H19	0,995 g
Suppocire®	0,995 g
Chte d'Oxybutynine	0,010 g
Estriol	0,005 g
PF de l'ovule	34,5° C
Temps de fusion	19 min
PA. libéré en 6 H	= 75 %

**EXEMPLE VII****Pour un ovule de 2gr (ovule 1)**

Witepsol® H19	0,960 g
PEG 6000	0,010 g
Aérosil® 300	0,060 g
Chte d'Oxybutynine	0,010 g
Estriol	0,001 g
Suppocire® NAI 50	0,959 g
PF	36° C
Temps de fusion	38 min
PA. libéré en 6 H	= 52 %

**EXEMPLE VIII****Pour un ovule de 2gr (ovule 2**

Witepsol® H19	0,960 g
PEG 4000	0,010 g
Aérosil® 200	0,060 g
Chte d'Oxybutynine	0,010 g
Ether méthylique d'Estradiol	0,002 g
Suppocire® NAI 50	0,958 g
PF 35° C	
Temps de fusion 30 min	
PA. libéré en 6 H = 60 %	

**EXEMPLE IX****Capsule molle**

Chte d'Oxybutynine	10 mg
Huile d'arachide	100 mg
Polycarbophil	60 mg
Enveloppe	
Gélatine, colorant	

**EXEMPLE X****Pour un ovule de 2gr**

Witepsol® H19	0,950 g
Suppocire® NAI 15	0,950 g
Silice colloïdale (Aérosil®200)	0,070 g
Acide polyvinyl carboxylique (Carbopol 1382)	0,019 g
Estriol	0,001 g
Chte d'Oxybutynine	0,010 g

**EXEMPLE XI****Pour un ovule de 2gr**

Witepsol® S590	0,950 g
Suppocire® NAI 50	0,950 g



H.P.M.C (Hydroxypropyl methyl cellulose).	0,078 g
Chte d'Oxybutynine	0,020 g
Estriol	0,002 g

**EXEMPLE XII****Pour un ovule de 2 gr**

Witepsol® H19	0,960 g
Suppocire® NAI 50	0,960 g
3-propyloxy 17-méthoxy estradiol	0,002 g
Chte d'Oxybutynine	0,015 g
Polycarbophil sous forme de sel de calcium (Goodrich)	0,063 g

**EXEMPLE XIII****Pour un ovule vaginal de 3 gr**

Witepsol® H19	1,4525 g à 1,4325 g
Suppocire® NAI 50	1,4525 g à 1,4325 g
Aerosil® 200	0,0900 g à 0,1200 g
Chte d'Oxybutynine	0,0050 g à 0,0150 g

**EXEMPLE XIV****Pour un suppositoire rectal de 2 gr**

Witepsol® H19	0,935 g
Suppocire® NAI 50	0,935 g
Aérosil® 200	0,120 g
Chte d'Oxybutynine	0,010 g

Pour un suppositoire terminé à 2 g environ

**TABLEAU I**

1 = Sujet 1 période 1  
1A = Sujet 1 période 2

Dosage de la déséthylxybutynine après administration d'oxybutynine

T' en Heures	N° des sujets avec Ditropan®						N° des sujets avec ovules selon l'invention					
	1	4	5	2A	3A	6A	2	3	6	1A	4A	5A
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	35,8	33,8	21,6	46,5	49,5	3,67	0	0	0	0	0	0
1	56,7	59,6	38,5	52,7	81,3	37,4	0	0	0	0	0	0
1,5	44,3	45,6	36,2	39,8	60,1	33,1	0	0	0	0	0	0
2	33,3	39,1	30,0	32,6	52,3	40,9	0	0	0	0	0	0
3	29,0	29,4	22,3	25,0	38,2	35,1	0	0	0	0	0	0
4	22,3	21,5	19,7	18,7	31,2	25,4	0	0	0	0	0	0
6	13,8	11,7	10,2	11,9	20,9	17	0	1,31	0	0	0	0
8	9,00	5,32	6,49	7,12	15,0	9,78	0	1,59	0	1,01	0	1,08
12	4,27	1,71	3,32	2,63	5,19	3,86	0	1,71	0	0	0	1,08
16	1,65	1,01	1,64	1,31	3,24	2,5	0	1,28	0	1,16	1,05	1,19
18	1,16	0	1,23	0	2,58	1,53	0	1,13	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	1,07	1,02	1,05	0	0	0	1
36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

T' en Heures	N° des sujets avec ovules selon l'invention					
	2	3	6	1A	4A	5A
0	0	0	0	0	0	0
0,5	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
1,5	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
6	0	1,31	0	0	0	0
8	0	1,59	0	1,01	0	1,08
12	0	1,71	0	0	0	1,08
16	0	1,28	0	1,16	1,05	1,19
18	0	1,13	0	0	0	0
24	1,02	1,05	0	0	0	1
36	0	0	0	0	0	0

**TABLEAU II**

1 = Sujet 1 période 1  
1A = Sujet 1 période 2

Dosage de l'oxybutyruine dans le sang après administration par voie vaginale selon l'invention ou par voie orale (Ditropan®)

T' en Heures	N° des sujets avec ovules selon l'invention						N° des sujets avec Ditropan®					
	1A	2	3	4A	5A	6	1	2A	3A	4	5	6A
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0	0	0	0	0	0	9,38	9,5	19,7	18,8	6,07	2,65
1	0,299	0	0,354	0	0	0,38	7,31	6,48	15,3	11,3	6,58	14,1
1,5	0,418	0	0,501	0	0	0,461	3,13	3,19	8,17	5,66	3,97	8,24
2	0,524	0	0,701	0,218	0	0,518	2,26	1,7	5	3,86	2,49	7,88
3	0,727	0,21	0,925	0,356	0,263	0,602	1,6	1,35	2,7	2,24	1,37	4,15
4	0,812	0,403	1,29	0,48	0,293	0,571	0,963	0,945	1,64	1,28	1,02	2,54
6	1,21	0,736	1,43	0,454	0,539	0,434	0,55	0,428	0,931	0,613	0,501	1,75
8	0,996	0,97	1,41	0,48	0,637	0,243	0,446	0,413	0,721	0,436	0,376	1,05
12	0,818	0,858	0,941	0,469	0,694	0,21	0,378	0,205	0,39	0,295	0,306	0,555
16	0,619	0,751	0,583	0,46	0,448	0	0,295	0,31	0,408	0,259	0,216	0,561
18	0,502	0,683	0,489	0,433	0,453	0	0,298	0	0,322	0,254	0,21	0,439
24	0,685	0,795	0,431	0,46	0,517	0	0,253	0	0,259	0,208	0	0,361
36	0,331	0,521	0,215	0,367	0,377	0	0,205	0	0,23	0	0	0,3

### **RE V E N D I C A T I O N S**

- 1°) Compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'incontinence urinaire caractérisées en ce qu'elles contiennent comme principe actif l'oxybutynine, en association ou non avec un estrogène modéré, en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable, destiné à la voie vaginale ou à la voie rectale.
- 2°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, caractérisées en ce que l'Oxybutynine est choisie parmi l'Oxybutynine base, ses sels d'addition avec un acide minéral ou organique et les épimères de ceux-ci.
- 3°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, caractérisées en ce que l'estrogène modéré est choisi dans le groupe formé de l'Estriol, de l'Estradiol et des esters, éthers et éthers mixtes d'Estriol ou d'Estradiol.
- 4°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles sont formulées sous forme d'ovules, de suppositoires, de capsules vaginales, de capsules rectales ou de gels.
- 5°) Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes, caractérisées en ce qu'elles contiennent de 1 à 25 mg d'Oxybutynine ou ses sels.
- 6°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 5, caractérisées en ce qu'elles contiennent de 5 à 15 mg de chlorhydrate d'Oxybutynine.
- 7°) Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendication 1 à 6, caractérisées en ce qu'

elles renferment une dose d'estrogène modéré peu résorbé allant de 0,01 à 5 mg par prise unitaire.

8°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7, caractérisées en ce que l'estrogène modéré est l'estriol à la dose de 0,1 à 2 mg.

9°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 ou la revendication 8, caractérisées en ce que la dose unitaire d'estriol s'échelonne de 0,2 mg à 1 mg.

10°) Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes, caractérisées en ce qu'elles contiennent en outre un ou plusieurs agents de suspension.

11°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10, caractérisées en ce que le ou les agents de suspension sont des dérivés d'acide silicique bioadhésifs et notamment la silice colloïdale commercialisée sous la marque Aerosil®.

12°) Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes, caractérisées en ce que l'excipient est une phase grasse formée de glycérides semi-synthétiques.

13°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 11, caractérisées en ce que les glycérides semi-synthétiques sont ceux choisis parmi les produits dénommés Witpsol® et les produits dénommés Suppocire®.

14°) Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes caractérisées en ce que

les formulations contiennent en outre un ou des agents gélifiants.

15°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 14, caractérisées en ce que le ou les agents gélifiants sont des dérivés de la cellulose et notamment des dérivés alkylés et/ou hydroxyalkylés de la cellulose.

16°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 14, dans lesquelles l'agent gélifiant est un carbomère.

17°) Compositions pharmaceutique selon la revendication 16, dans lesquelles l'agent gélifiant est le polycarbophil sous forme acide ou sous forme salifiée.

18°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 ou la revendication 17, dans lesquelles l'agent gélifiant est le polycarbophil sous forme de sel de calcium.

19°) Compositions pharmaceutiques selon l'un des revendications précédentes, qui provoquent une libération prolongée des principes actifs, étalée sur plus de vingt-quatre heures, caractérisées en ce que l'excipient est une matière grasse dans laquelle le Chlorhydrate d'oxybutynine est mis en suspension.

20°) Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes, permettant d'obtenir des Tmax en oxybutynine compris entre environ deux heures et environ seize heures et de préférence entre six heures et douze heures, caractérisées en ce que

l'excipient ou le véhicule sont choisis de telle sorte que la vitesse de libération soit la plus longue possible.

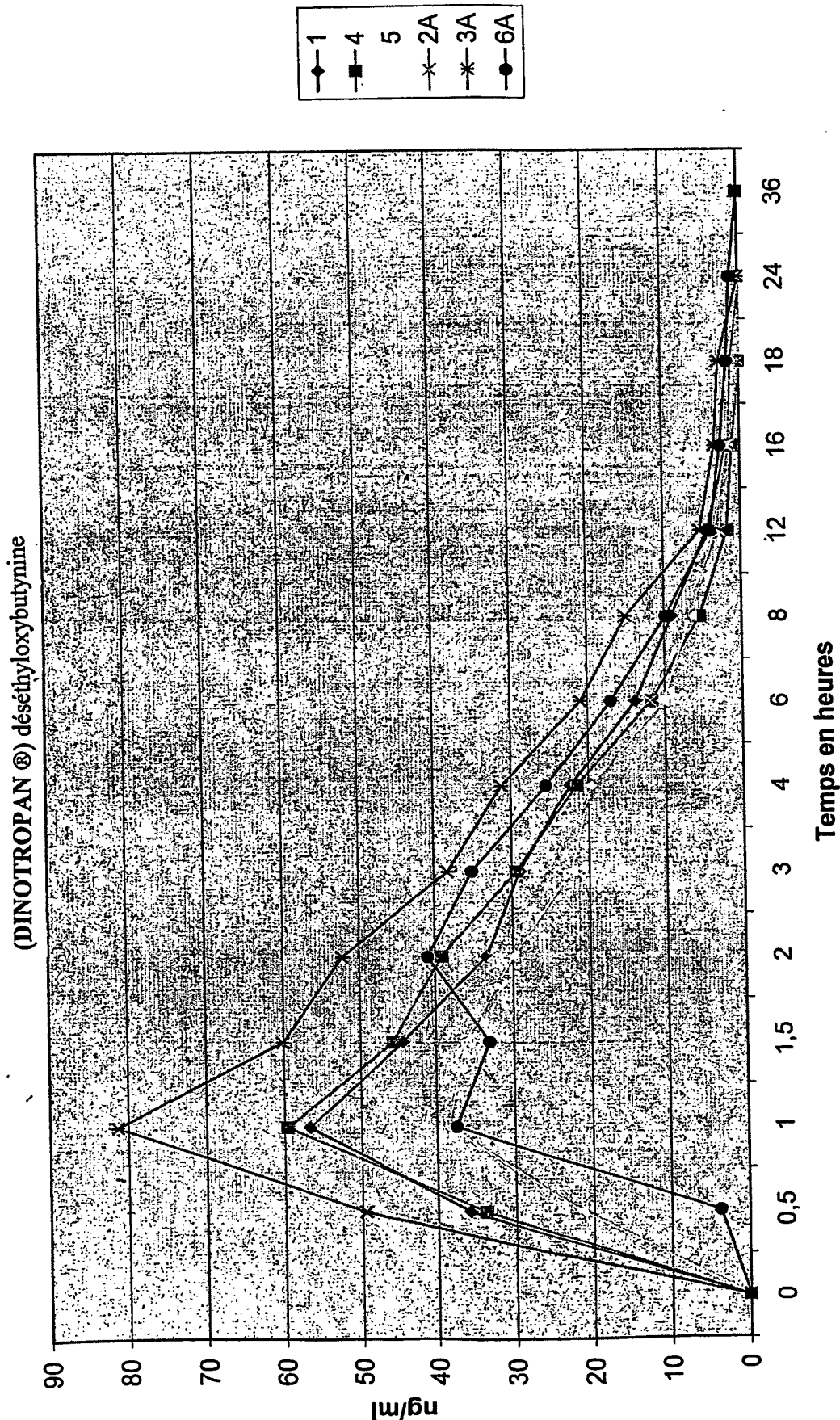
21°) Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes,

dans lesquelles

l'excipient ou le véhicule est choisi de telle sorte que l'administration d'oxybutynine ait lieu une fois, ou éventuellement deux fois, par vingt-quatre heures.

FIGURE 1

Libération de la déséthloxybutynine après administration d'une forme orale  
(DINOTROPAN ®) déséthloxybutynine



FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

Best Available Copy



FIGURE 2

Dosage de la déséthylxybutynine après administration par voie vaginale selon l'invention d'oxybutynine

Ovules déséthylxybutynine selon l'invention

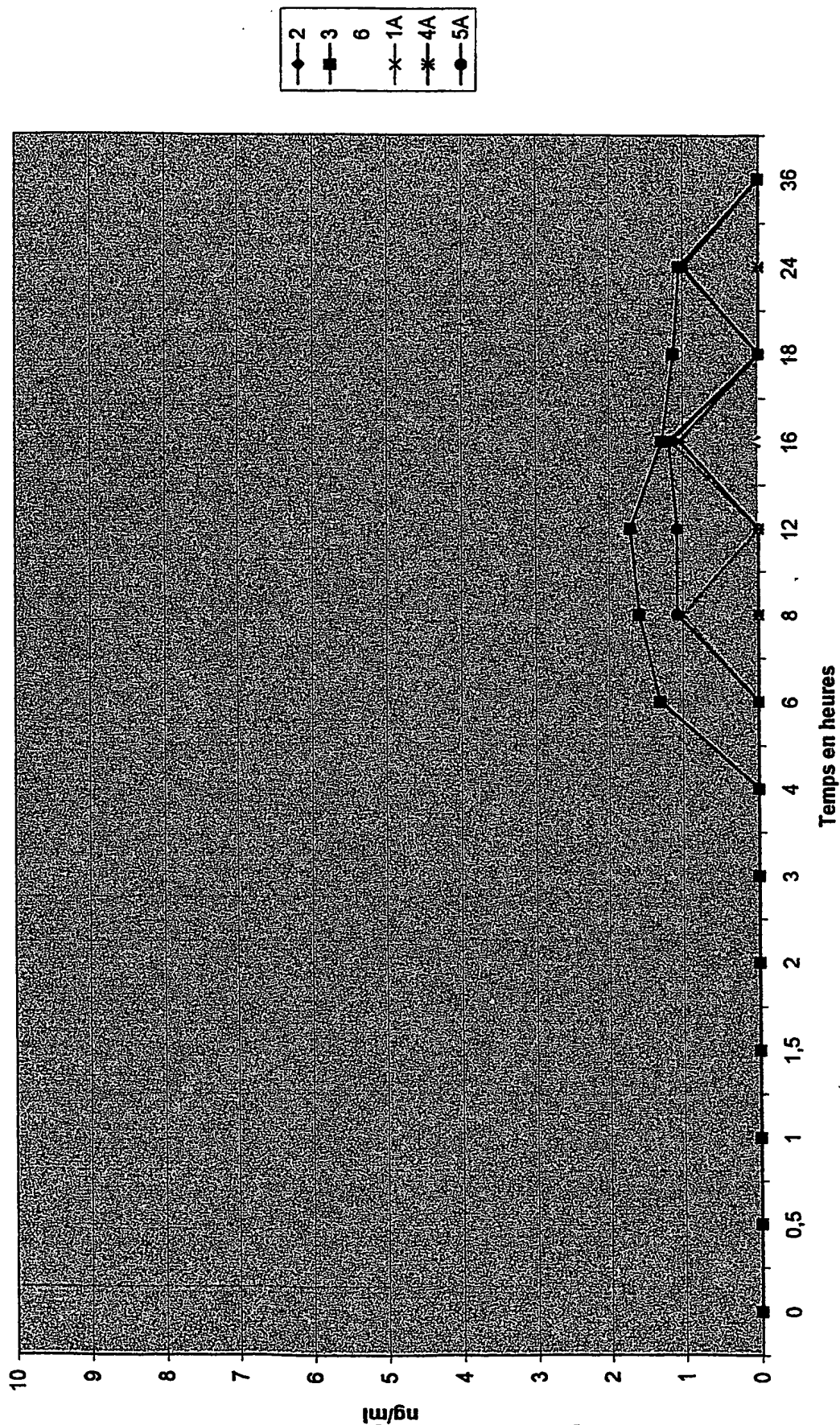
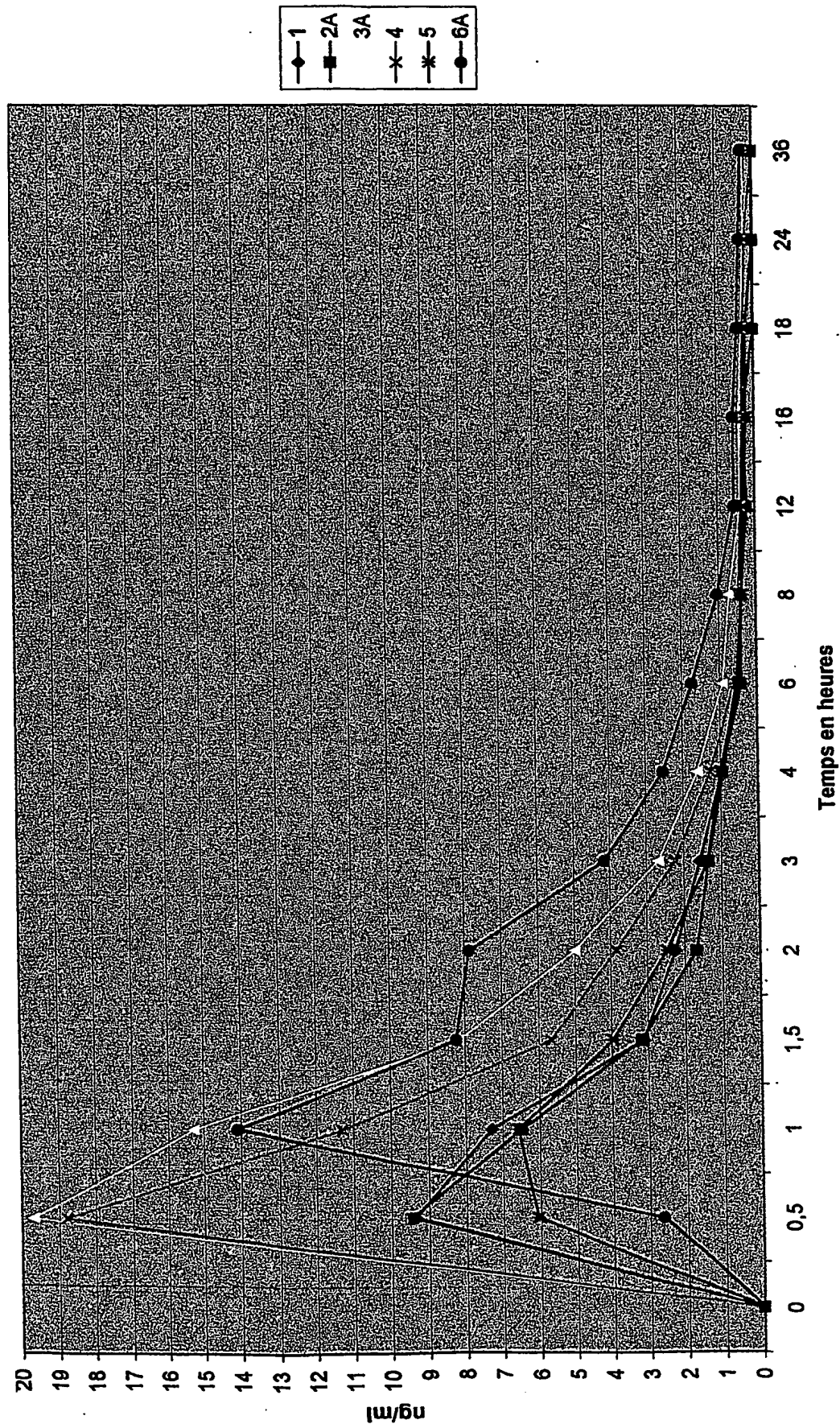


FIGURE 3

Cinétique de résorption des comprimés de  
Ditropan®

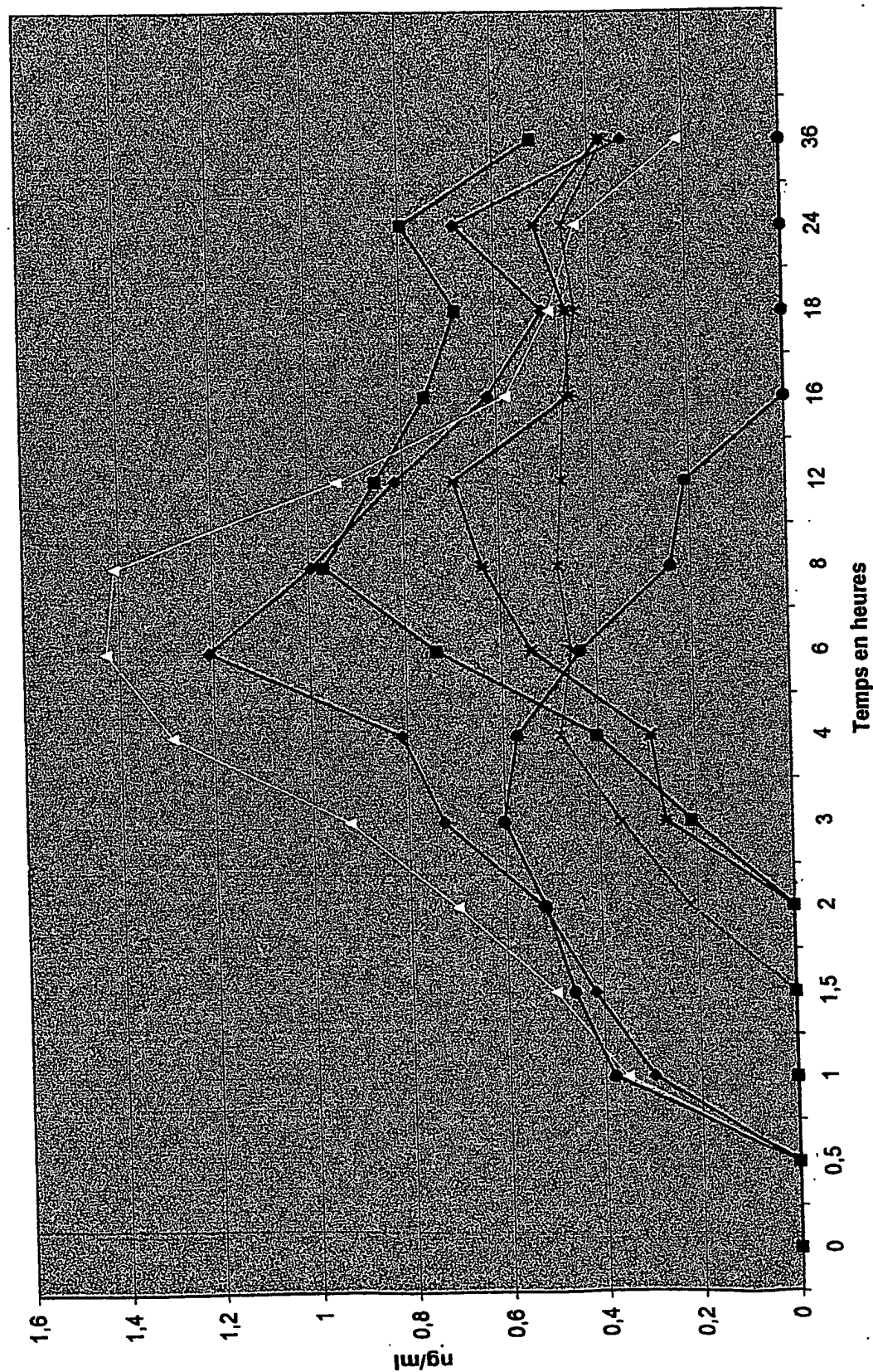


FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

Best Available Copy

FIGURE 4

Cinétique de résorption de l'oxybutynine après administration des ovules selon l'invention



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No

PCT/FR 02410/524131

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61K31/565 A61P13/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 11888 A (AMERICAN HOME PROD) 26 March 1998 (1998-03-26) page 3, line 35 -page 4, line 4; example 2 ---	1,2,5,21
X	US 6 262 115 B1 (G.V.GUITTARD E.A.) 17 July 2001 (2001-07-17) cited in the application claims 1,2,8,9,13,26,27,29 column 7, line 31 -column 8, line 25 example 21 --- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2004

Date of mailing of the international search report

30/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stienon, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02471

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Y.OZGOK E.A.: "The effect of combination of estradiol benzoate and oxybutynin in rat isolated detrusor muscle" EUROPEAN UROLOGY, vol. 38, no. 4, 2000, pages 526-527, XP008015611 page 526, column 2 page 526, column 1 ----	1
X	M.M.KARRAM, N.N.BHATIA: "management of coexistent stress and urge urinary incontinence" OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, vol. 73, no. 1, 1989, pages 4-7, XP008015777 page 4, column 1 page 5, column 1 ----	1
X	WO 01 70154 A (FEI TECHNOLOGIES INC) 27 September 2001 (2001-09-27) claim 1 -----	1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP/02471

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9811888	A	26-03-1998	AU 4421697 A	14-04-1998
			CA 2266070 A1	26-03-1998
			EP 0927034 A1	07-07-1999
			JP 2001502302 T	20-02-2001
			WO 9811888 A1	26-03-1998
			ZA 9708427 A	18-06-1999
US 6262115	B1	17-07-2001	US 5912268 A	15-06-1999
			US 5840754 A	24-11-1998
			US 5674895 A	07-10-1997
			US 2001005728 A1	28-06-2001
			ES 2141044 A1	01-03-2000
			US 6124355 A	26-09-2000
			AU 695194 B2	06-08-1998
			AU 5639296 A	11-12-1996
			AU 718849 B2	20-04-2000
			AU 9052298 A	14-01-1999
			BE 1009462 A3	01-04-1997
			CA 2218714 A1	28-11-1996
			CH 690955 A5	15-03-2001
			DE 19681389 T0	23-04-1998
			FR 2734483 A1	29-11-1996
			GB 2318055 A , B	15-04-1998
			IT T0960427 A1	21-11-1997
			JP 11505264 T	18-05-1999
			NL 1003185 C2	03-12-1996
			NL 1003185 A1	25-11-1996
			NZ 307116 A	29-03-1999
			WO 9637202 A1	28-11-1996
WO 0170154	A	27-09-2001	US 6436428 B1	20-08-2002
			AU 4590101 A	03-10-2001
			BR 0109691 A	10-06-2003
			CA 2403475 A1	27-09-2001
			EP 1278494 A1	29-01-2003
			JP 2003527404 T	16-09-2003
			WO 0170154 A1	27-09-2001
			US 2002090390 A1	11-07-2002